

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
12 juillet 2001 (12.07.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/49241 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:

A61K

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR0003591

(22) Date de dépôt international:

19 décembre 2000 (19.12.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/16698

29 décembre 1999 (29.12.1999) FR

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants et

(72) Inventeurs: **DANA, Jean-Dominique** [FR/FR]; 1609, chemin St Bernard, F-06226 Vallauris (FR). **GARELLI-MILIUS, Nathalie** [FR/FR]; 24, boulevard Joseph Garnier, F-06000 Nice (FR).

(74) Mandataire: **HAUTIER, Jean-Louis**; Office Méditerranéen de Brevets d'Invention et de Marques, Cabinet Hautier, 24, rue Masséna, F-06000 Nice (FR).

Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera publiée dès réception de ce rapport.

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Titre: METHOD FOR TRANSFORMING CARIOGENIC FOOD SUGARS INTO ACARIOGENIC OR CARIOSTATIC NEUTRAL PRODUCTS AND COMPOSITION THEREFOR

(54) Titre: PROCEDE DE TRANSFORMATION DES SUCRES ALIMENTAIRES CARIOGENES EN PRODUITS NEUTRES ACARIOGENES OU CARIOSTATIQUES ET COMPOSITION POUR LA MISE EN OEUVRE

(57) Abstract: The invention concerns a method for transforming food sugars, which acts in two ways: directly and indirectly. Said method is characterised in that the main direct action consists in inhibiting glycolysis by transforming the cariogenic polyoses into non-cariogenic polyols (for example, sorbitol); the indirect action consists in the use of products derived from the polyose degradation as substrates by the inventive enzymatic system so as to reinforce prevention of plaque formation, through five mechanisms: stimulating saliva flux with the polyols; reinforcing the saliva antibacterial power by activating the physiological lactoperoxidase/hypothiocyanate system with hydrogen peroxide; decreasing the number and pathogenicity of the bacterial environment stabilising  $\delta$ -lactones, which are not bacterial substrates for plaque formation; remineralizing the enamel by stabilising the calcium phosphate solution with sorbitol. The invention is applicable to bucco-dental hygiene.

WO 01/49241 A2

(57) Abrégé: Procédé de transformation des sucres alimentaires. Procédé agissant de deux manière: directe et indirecte caractérisé par le fait que l'action principale directe consiste à inhiber la glycolyse en transformant les polyoses cariogènes en polyols non cariogènes (ex: sorbitol); l'action indirecte consiste par l'utilisation des produits issus de la dégradation des polyoses comme substrats pour le système enzymatique décrit dans l'invention afin de renforcer la prévention de la formation de la plaque dentaire, par 5 mécanismes: stimulation du flux salivaire par les polyols; renforcement du pouvoir anti-bactérien de la salive par activation du système physiologique LPO/Hypothiocyanate par le peroxyde d'hydrogène; diminution du nombre et de la pathogénicité du milieu bactérien - stabilité des lactones, qui ne sont pas des substrats bactériens pour la formation de la plaque dentaire; reminéralisation de l'émail par la stabilisation de la solution de phosphate de calcium par le sorbitol. L'invention s'applique à l'hygiène bucco-dentaire.

5

10

15 "Procédé de transformation des sucres alimentaires cariogènes en produits neutres acariogènes ou cariostatiques et composition pour la mise en œuvre"

20

25 L'invention a pour objet un procédé de transformation des sucres alimentaires en produits neutres acariogènes ou cariostatiques et la composition pour la mise en œuvre dudit procédé.

L'invention s'applique à l'hygiène bucco-dentaire.

30 Cette composition enzymatique peut être utilisée sous forme de dentifrice, gel, pâte, spray, comprimés, tablettes, pastilles, chewing-gum, solution ou toute autre forme usitée en hygiène bucco-dentaire.

La carie dentaire est une maladie infectieuse très répandue dans l'espèce humaine. Elle est due à la présence dans la cavité buccale de micro-organismes bactériens, les streptococcus mutans principalement, qui vont coloniser les 5 surfaces dentaires pour former la plaque dentaire.

L'épaississement de la plaque dentaire par les bactéries est fonction de l'apport alimentaire en sucre (saccharose principalement), car les bactéries possèdent toutes les enzymes de la glycolyse.

10 Ainsi, l'analyse de la plaque épaisse fait apparaître des polysaccharides issus du métabolisme bactérien du saccharose et qui forment l'essentiel de la matrice.

On distingue :

Polysaccharides extra cellulaires :

15 A. Solubles :

- Dextrans : polymères du glucose formant des chaînes linéaires  $\text{V}-1,6$  et des branchements multiples  $\text{V}-1,3$  et parfois  $\text{V}-1,2$ .
- Levanes : polymères linéaires et parfois ramifiés du fructose. La liaison osidique est de type  $\text{E}-2,6$  et  $\text{E}-2,4$ .
- Glucanes : homopolymères du glucose.

B. Insolubles :

- Mutanes : polymères du glucose  $\text{V}-1,3$  et parfois  $\text{V}-1,6$

Polysaccharides intrabactériens :

25 - Amylopectine : polymères linéaires du glucose formant des chaînes  $\text{V}-1,4$  et des branchements en  $\text{V}-1,6$ .

La plaque dentaire :

La plaque dentaire débute par la formation d'un film organique acellulaire composé d'acides aminés et de glycoprotéines 30 d'origine salivaire et bactérienne. Cette pellicule permanente et non pathogène n'évolue pas si l'alimentation est pauvre en saccharose. Par contre, elle évolue en épaisseur par agglutination et formation de plusieurs couches de glycoprotéines solubles et insolubles à cause d'un régime

alimentaire riche en sucre.

Les études réalisées en hygiène bucco-dentaire ont permis de mettre en évidence la présence de plusieurs souches bactériennes dont le métabolisme glucidique est en grande partie responsable de la formation de la plaque dentaire.

L'alimentation sucrée et la flore bucco-pharyngée constituée principalement par des streptococcus mutans, sanguis et viscosiis, vont hydrolyser les polysaccharides extra cellulaires en fructose et glucose, éléments monomères assemblés par les enzymes bactériennes pour former des chaînes solubles dans un premier temps, et des dextranes insolubles ou mutanes dans un second temps. Des glucanes et levanes contribuent également à la formation de la matrice :

Glucose : dextranes, mutanes et glucanes

Fructose : levanes.

La plaque molle devient mature par accumulation de dextranes visqueuses colonisées par les bactéries ( $10^8$  bactéries / mg).

Métabolisme de la plaque :

La plaque vit en aérobiose dans un premier temps, pour rapidement être en anaérobiose à l'état mature.

Les levanes sont utilisées comme réserves hydrocarbonées par les bactéries, le saccharose apporté par l'alimentation diffuse à travers la matrice ainsi formée, et fournit le substrat énergétique nécessaire à la survie bactérienne.

Ce métabolisme glucidique de la plaque (glycolyse) aboutit à la formation d'acide lactique dans les conditions anaérobies et provoque une baisse de pH, qui a une incidence directe sur le potentiel cariogène de la plaque dentaire.

La Glycolyse :

On désigne par glycolyse, la dégradation des sucres par les bactéries de la plaque dentaire, phénomène déterminant dans la pathogénicité de la carie dentaire.

A partir des sucres, les bactéries synthétisent des polysaccharides extracellulaires (dextrans), du glycogène intracellulaire pour satisfaire leur besoin énergétique, et de l'acide lactique. C'est l'acide lactique qui détruit les 5 cristaux d'hydroxyapatite.

On désigne par antiglycolyse l'inhibition de la formation d'acide lactique à partir de sucres introduits dans la cavité buccale.

10 Les mécanismes de défense :

Les tissus buccaux sont constamment soumis à l'invasion bactérienne provenant de l'alimentation. C'est un environnement chaud et humide qui semble optimal pour assurer la croissance 15 des germes.

Cependant, divers mécanismes de défense sont mis en œuvre pour préserver l'intégralité des structures.

Les composantes enzymatiques salivaires aident à protéger les structures solides contre les bactéries.

20 Le système lactoperoxydase, en particulier, produit de l'hypothiocyanate qui a un rôle bactéricide. Son facteur limitant est le peroxyde d'hydrogène qui est souvent fourni de manière très faible à l'état physiologique dans la cavité buccale.

25 Le facteur énergétique est extrêmement important dans la croissance bactérienne. La glycolyse permet la survie et le développement des bactéries.

L'état de la technique peut être défini également par les brevets suivants :

30 -FR-2.648.346 : composition dentifrice présentée sous forme solide, à usage humain et animal, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- au moins un composant possédant une activité antiseptique et/ou anti-microbienne,

- au moins un composant exerçant une action abrasive,
- au moins un composant exerçant une action retard sur le dépôt de tartre,
- au moins un composant possédant la propriété de s'attaquer à la plaque dentaire, et ayant éventuellement des propriétés anti-microbiennes,
- et au moins un composé constituant une source de fluor.

5 -FR-2.651.433 : Complexe enzymatique destiné à être associé à un support, un excipient et/ou un véhicule en vue de son application comme produit dentifrice, caractérisé en ce qu'en vue d'exercer simultanément une action d'élimination et/ou de retardement sur la formation de la plaque dentaire, du tartre et des caries, il contient au moins une enzyme agissant sur la plaque récente "molle", et au moins une enzyme agissant sur la plaque ancienne insoluble, associées à un groupe d'autres enzymes dont l'enchaînement des actions conduit à la formation d'un milieu fortement bactéricide. Les enzymes dont l'enchaînement d'actions conduit à la formation d'un milieu fortement bactéricide sont l'amyloglucosidase, à raison 10 d'environ 0,8 %, la glucose-oxydase, à raison d'environ 0,2 % et la lactoperoxydase, à raison d'environ 0,02 %.

15 -EP-414.980 : Composition dentifrice liquide, caractérisée en ce qu'elle contient comme ingrédients essentiels : - au moins un composant antiseptique et/ou antimicrobien, - au moins un composant agissant sur les impuretés, notamment le tartre, et - au moins un composant constituant une source de fluor, ainsi que les adjuvants usuels, à savoir, de préférence un colorant, un parfum, un astringent et/ou un agent de brillance - le tout étant en solution aqueuse, présentée dans un récipient équipé 20 de moyens de projection d'un jet nébulisé, soit par un système mécanique à pompage et refoulement, soit par un gaz propulseur comprimé.

25 -WO 93 10752 : Composition de dentifrice aqueux stabilisée capable de produire ou, en présence de salive, de conduire à

la production de concentrations antimicrobiennes efficaces d'ions hypothiocyanite. La composition contient à la fois une enzyme oxydoréductase et son substrat spécifique, afin de produire du peroxyde d'hydrogène d'au moins la concentration efficace minimum. Les compositions de dentifrice aqueux de l'invention peuvent être stabilisées contre l'interaction enzyme/substrat prématurée par régulation du niveau d'oxygène dissous dans l'excipient du dentifrice aqueux. On peut facultativement ajouter une enzyme peroxydase afin d'agir sur le peroxyde d'hydrogène précité, oxydant ainsi les ions thiocyanate pour produire les concentrations antimicrobiennes d'ions hypothiocyanate. On peut également ajouter facultativement des ions thiocyanate aux compositions de l'invention en une dose suffisante, avec les autres ingrédients de ladite invention, afin de produire plus d'environ 100 micromoles/litre/minute d'ions hypothiocyanite pendant l'utilisation. La quantité d'eau contenue dans les compositions de dentifrice n'est pas importante pour la stabilité de la composition, à condition de maîtriser le niveau d'oxygène.

L'invention concerne également le procédé de production de la composition de dentifrice avec des teneurs minimum en oxygène.

-WO 96 40865 : L'invention concerne des souches recombinées de streptococcus mutans, qui se caractérisent par une déficience en production d'acide lactique, ainsi que la préparation d'une déshydrogénase d'alcool recombinée. Ces souches de streptococcus mutans s'utilisent en association avec une méthode de traitement préventif des caries dentaires.

Le procédé selon l'invention agit comme agent de la prévention de la formation de la plaque dentaire.

Le procédé selon l'invention agit de deux manières : directe et indirecte.

1) L'action principale directe consiste à inhiber la glycolyse en transformant les polyoses cariogènes en polyols non cariogènes (ex. : sorbitol). Cette inhibition intervenant

in situ dans la cavité buccale permet d'en stabiliser le pH au-dessus de 6, évitant ainsi la déminéralisation de l'émail dentaire - facteur principal responsable de la carie dentaire.

2) L'action indirecte consiste par l'utilisation des produits issus de la dégradation des polyoses comme substrats par le système enzymatique décrit dans l'invention afin de renforcer la prévention de la formation de la plaque dentaire, par 5 mécanismes :

- 2.1 Stimulation du flux salivaire par les polyols,
- 10 2.2 Renforcement du pouvoir anti-bactérien de la salive par activation du système physiologique LPO/Hypothiocyanate par le peroxyde d'hydrogène,
- 2.3 Diminution du nombre et de la pathogénicité du milieu bactérien (*streptococcus mutans*) par création d'un 15 environnement étiologiquement sélectif contre lui par les polyols,
- 2.4 Stabilité des  $\delta$ -lactones, qui ne sont pas des substrats bactériens pour la formation de la plaque dentaire,
- 2.5 Reminéralisation de l'émail par la stabilisation de la 20 solution de phosphate de calcium par le sorbitol.

Cette synergie d'actions est à mettre au bénéfice de la nouvelle composition pour l'hygiène bucco-dentaire.

Le procédé selon l'invention consiste à transformer de manière globale la totalité des sucres alimentaires (glucoses, 25 fructoses) par une saccharase (invertase), puis d'agir par une combinaison d'enzymes contenues dans la composition pour l'hygiène bucco-dentaire, sur les D-glucoses et les D-fructoses, ledit complexe enzymatique permet d'obtenir pour :

- 1- la glucose déshydrogénase  $\Rightarrow$  le D-glucono- $\alpha$ -lactone,
- 30 2- la glucose oxydase  $\Rightarrow$  acide D gluconique +  $H_2O_2$ , (peroxyde d'hydrogène),
- 3- la sorbitol déshydrogénase  $\Rightarrow$  le D sorbitol.

Ainsi, le procédé agit simultanément sur les sucres alimentaires, sur la plaque dentaire en transformant les

polymères du fructose en sorbitol, sur la plaque dentaire en transformant les polymères du glucose (activation du système de défense physiologique salivaire).

- La composition pour la mise en œuvre du procédé est essentiellement caractérisée par la combinaison d'un complexe enzymatique telle que :
- une enzyme ou un mélange d'enzymes hydrolysant les liaisons  $\beta$ -2,6 et/ou  $\beta$ -2,1 entre fructofuranosyles (par exemple la saccharase (invertase),
- 10 - une oxydo-réductase permettant la transformation du glucose (glucose oxydase et/ou glucodeshydrogénase),
- une oxydo-réductase permettant la transformation du fructose en sorbitol.

Selon un mode préférentiel, l'oxydo-réductase est une enzyme sorbitol déshydrogénase.

Selon un autre mode de réalisation, le complexe enzymatique de la composition est composé des enzymes suivantes :

- invertase,
- glucose-oxydase et/ou glucose déshydrogénase,
- 20 - amyloglucosidase,
- sorbitol déshydrogénase.

La composition sous forme liquide, solide (pates, tablettes, chewing-gum, comprimés), de bains de bouche ou nébulosité ou spray pour la mise en œuvre du procédé est la suivante :

25	Système enzymatique	1,5%
	• Invertase	
	• Glucose oxydase et/ou glucose déshydrogénase	
	• Amyloglucosidase	
	• Sorbitol déshydrogénase	
30	Fluor aminé (hydrofluorurure de céthylamine)	0,005%
	et/ou Fluorure de Na	0,01%
	Diméthicone	1,5%
	Polysorbate 80	1,4%

	Polysorbate 20	1,4%
	Saccharinate de Na	0,15%
	Glycérol	10%
	Sorbitol	40%
5	Xylitol	5%
	Silice colloïdale	1%
	Parfum	1%
	Conservateur	0,15%
	Eau	QSP 100%

10

La composition sous forme de dentifrice solide (pâte, tablettes, chewing-gum, comprimés), de gel semi-liquide ou sous forme liquide nébulisée en spray au bain de marie est la suivante :

15

	Système enzymatique	1,5%
	• Invertase	
	• Glucose oxydase	
	• Amyloglucosidase	
20	• Sorbitol	50%
	Citrate de zinc	0,2%
	Bicarbonate de calcium	0,1%
	Xylitol	15%
	Fluorure	< 0,1
25	Diméthicone	0,5%
	Silice colloïdale	1%
	Conservateur/antiseptique	0,5%
	Saccharinate de Na	0,2%
	Arôme de menthe	1%
30	Eau	QSP 100%

La composition sous forme de dentifrice de gel semi-liquide ou sous forme nébulisée est la suivante :

	Système enzymatique	1,5%
5	• Invertase	
	• Glucose oxydase	
	• Amyloglucosidase	
	• Sorbitol deshydrogénase	
	Citrate de zinc	0,2%
	Bicarbonate de calcium	0,1%
	Xylitol	15%
	Sorbitol	50%
10	Diméthicone	0,5%
	Silice colloïdale	1%
	Conservateur/antiseptique	0,5%
	Saccharinate de Na	0,2%
	Arôme de menthe	1%
15	Eau	QSP 100%

Selon un autre mode de réalisation, le complexe enzymatique est composé des enzymes suivants :

- Invertase
- 20 • Glucose-oxydase et/ou glucose déshydrogénase
- Avec ou sans amyloglucosidase
- Et associé à du sorbitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 15 %
- Et/ou associé à du xylitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 10 %
- 25 - Ou associé à un mélange de sorbitol et de xylitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 20 %

30 Les pourcentages et quantités enzymatiques U/g décrits sont donnés à titre indicatif et ne sont pas limitatifs dans les revendications.

De nombreuses études ont montré que le remplacement des sucres rapides (saccharose) par des polyols (sorbitol- xylitol)

avait une incidence directe (jusqu'à plus de 80%) sur la diminution des caries. (symposium international - janvier 1988).

Mécanisme :

5 La streptococcus mutans est une bactérie des plus acides, qui ne peut survivre sans saccharose ou glucose disponibles. Les polyols ne sont pas fermentés en deux acides par les streptococcus mutans, et entrent en compétition les polyoses pour se constituer à eux dans le métabolisme de la bactérie.

10 Une des théories, est que le polyol est phosphorylé par les streptococcus mutans lorsqu'il est transporté par la cellule - où il s'accumule - et où le polyol-5-phosphate interrompt le métabolisme normal de la cellule bactérienne et peut altérer son enveloppe extérieure.

15 Les bactéries survivent dans la cavité buccale, parce qu'elles peuvent tolérer des modifications dans les conditions de leur environnement. Les polyols rendent les bactéries plus sensibles à leur environnement et moins aptes à devenir dominantes dans la

20 plaque dentaire ou les sites carieux. On note une réduction de la plaque dans les expérimentations où les polyols remplacent ou sont en compétition avec les polyoses, ainsi qu'une réduction significative du nombre de streptococcus mutans.

D'autre part, les polyols stimulent la sécrétion salivaire, diminuent le taux d'acidité, participent avec le Ca++, par formation de complexes, à des effets directs sur la reminéralisation de l'émail.

25 En résumé, les polyols sont des sucres non cariogènes possédant un potentiel de propriétés cariostatiques.

30 Le remplacement ou la transformation dans la bouche de saccharose en polyols (sorbitol) apparaît pour affecter plus d'un processus normalement nécessaire dans le développement des lésions cariogènes.

Jusqu'à ce jour, seule la substitution du sucre par des polyols

existait (chewing-gum, diététique).

Grâce au processus de l'invention décrite ci-après, la transformation du sucre cariogène apporté dans l'alimentation en polyols non cariogènes, se fera spécifiquement au niveau de 5 la plaque dentaire et dans la cavité buccale, pour diminuer de manière significative la glycolyse.

#### Les antibactériens

10 Les antibactériens (chlorexidine, hexomedine, trichlosan, triclarban...) ont été les premiers produits utilisés dans la lutte contre la plaque dentaire et la carie, comme agents antiseptiques pour combattre la prolifération bactérienne. Ils présentent un inconvénient majeur : leur utilisation 15 systématique entraîne des mutations bactériennes avec apparition de microbes poly-résistants.

#### Les enzymes

20 Différents types d'enzymes ont été proposés et peuvent être regroupés en trois grandes catégories.

##### Système enzymatique anti-bactérien

Plusieurs brevets ont décrit des systèmes antibactériens par 25 renforcement du système lactopéroxidase salivaire.

Le brevet Laclède N° EP 133736 supplée ainsi la salive en apportant de la lactopéroxidase exogène, de la glucose oxydase et du thiocyanate de potassium.

L'inconvénient majeur réside dans la nécessité de rajouter du 30 glucose dans la composition qui est un substrat du métabolisme bactérien.

Système d'enzymes antiplaque agissant directement sur la plaque dentaire :

Plusieurs brevets décrivent des systèmes enzymatiques qui interviennent directement sur les polymères constitutifs de la plaque dentaire soit les dextrans, les mutanes et les glucanes.

5 Le brevet FR-A-2502958 décrit une combinaison mutanase et dextranase qui agit par hydrolyse spécifique des liaisons polyglucosidiques des mutanes (insolubles) et des dextrans (solubles).

10 Le brevet FR-A-89 11868 propose également l'hydrolyse enzymatique des mutanes et dextrans, mais renforce et étend cette action par utilisation conjointe d'amyloglucosidase qui agit spécifiquement sur l'amylopectine.

15 Il utilise le glucose obtenu par ces différentes hydrolyses, pour former du peroxyde d'hydrogène utilisé par la lactopéroxydase du complexe exogène, et dégager de l'oxygène radicalaire capable d'oxyder des thiocyanates et hypothiocyanates (système LP), qui sont de puissants bactéricides susceptibles d'intervenir sur les streptococcus mutans.

20 En ce qui concerne les polymères de fructose de la plaque dentaire, rien n'est décrit dans l'art antérieur.

#### Systèmes d'enzymes antiglycolyse

Peu de brevets n'interviennent dans le blocage complet de la 25 glycolyse bactérienne :

Certains interviennent de manière indirecte en ayant une action antibactérienne.

D'autres interviennent en luttant contre les conséquences de cette glycolyse sur la modification de Ph.

30

Aucun système enzymatique actuel n'agit de manière globale et ne transforme la totalité des dérivés des sucres cariogènes en substances neutres ou acariogènes.

C'est le but de la présente invention.

Description de l'invention :

La présente invention concerne un groupe d'enzymes devant être utilisés pour inhiber la glycolyse au niveau bucco-dentaire, et comme agents de prévention directe ou indirecte de la formation de la plaque dentaire.

Jusqu'à présent tous les enzymes utilisés dans ce domaine, interviennent uniquement sur le glucose ou les polymères de glucose (mutanes, dextranes, amylopectine...) qu'ils hydrolysent pour générer des unités glucose.

Seul le brevet FR-A- 89 11868 transforme ces unités glucose pour former de l'hypothiocyanate bactéricide grâce au système LP.

Le complexe enzymatique de la présente invention permet d'inhiber la glycolyse en transformant les sucres cariogènes en éléments acariogènes ou neutres, et indirectement de renforcer la prévention de la formation de la plaque dentaire.

Cette nouvelle composition enzymatique agit sur :

Le saccharose alimentaire pour donner du glucose et du fructose

- 20 1. Les levanes de la plaque pour donner des unités fructose
2. Les unités fructose obtenues soit par dégradation des levanes, soit par hydrolyse du saccharose pour donner des produits acariogènes
3. Les unités glucose obtenus soit par dégradation de la plaque dentaire (dextranes, mutanes, glucanes, amylopectine), soit par hydrolyse du saccharose pour donner des produits inertes.

La transformation du saccharose alimentaire en unités fructose et glucose est réalisée par une invertase telle que la 30 saccharase par exemple.

La dégradation des polymères de fructose des levanes en unités fructose peut être réalisée par un mélange d'enzymes hydrolysant les liaisons  $\beta$ -2,6 et/ou  $\beta$ -2,1 entre fructofuranosyles.

Les unités fructose obtenues par inversion du saccharose alimentaire, et/ou hydrolyse des levanes sont utilisées comme substrat par une oxydo-réductase telle que le sorbitol déhydrogénase (EC 1.1.1.14) par exemple - qui réduit ces unités 5 fructose en polyol, à savoir le sorbitol. Dans ce cas, la dégradation enzymatique de la plaque dentaire (levanes en particulier) permet d'obtenir du sorbitol dont la propriété acariogène est connue de l'homme de l'art.

Les unités glucose obtenues, soit par inversion du saccharose 10 alimentaire, soit par hydrolyse enzymatique des polyglucosides constitutifs de la plaque dentaire, peuvent être utilisées comme substrat par une oxydo-réductase-glucose déhydrogénase par exemple - pour être réduites en D-glucono- $\alpha$ -lacone neutre et/ou utilisés comme substrats par une glucose-oxydase pour 15 donner de l'acide glucuronique et du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier devient le facteur facilitant du système lactopéroxydase salivaire, et contribue à l'obtention d'hypothiocyanate antibactérien physiologique.

REVENDICATIONS

1. Composition pour améliorer l'hygiène bucco-dentaire notamment en nettoyant la plaque dentaire caractérisée par le  
5 fait

qu'elle est essentiellement composée par la combinaison d'un complexe enzymatique telle que :

- une enzyme ou un mélange d'enzymes hydrolysant les liaisons  $\beta$ -2,6 et/ou  $\beta$ -2,1 entre fructofuranosyles,
- 10 - une oxydo-réductase permettant la transformation du glucose (glucose oxydase et/ou glucodeshydrogénase),
- une oxydo-réductase permettant la transformation du fructose en sorbitol.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le  
15 fait

que le complexe enzymatique de la composition est composé des enzymes suivantes :

- invertase,
- glucose-oxydase et/ou glucose déshydrogénase,
- 20 - amyloglucosidase,
- sorbitol déshydrogénase.

3. Composition selon la revendication 2 caractérisée par le fait

que l'oxydo-réductase permettant la transformation du fructose est une enzyme sorbitol déshydrogénase.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait

que le complexe enzymatique est composé des enzymes suivants :

- 30 • Invertase
- Glucose-oxydase et/ou glucose déshydrogénase
- Avec ou sans amyloglucosidase

- Et associé à du sorbitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 15%
- Et/ou associé à du xylitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 10%
- 5 - Ou associé à un mélange de sorbitol et de xylitol dont la concentration dans la composition finale est égale ou supérieure à 20%.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée par le fait

10 que la composition sous forme liquide, de bains de bouche ou nébulosité ou spray pour la mise en œuvre du procédé est la suivante :

	Système enzymatique	1,5%
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invertase</li> <li>• Glucose oxydase et/ou glucose déshydrogénase</li> <li>• Amyloglucosidase</li> <li>• Sorbitol déshydrogénase</li> </ul>	
	Fluor aminé (hydrofluorurure de céthylamine)	0,005%
	et/ou Fluorure de Na	
20	0,01%	
	Diméthicone	1,5%
	Polysorbate 80	1,4%
	Polysorbate 20	1,4%
	Saccharinate de Na	0,15%
25	Glycérol	10%
	Sorbitol	40%
	Xylitol	5%
	Silice colloïdale	1%
	Parfum	1%
30	Conservateur	0,15%
	Eau	QSP 100%

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée par le fait

que la composition sous forme de dentifrice de gel semi-liquide ou sous forme nébulisée est la suivante :

	Système enzymatique	1,5%
5	• Invertase	
	• Glucose oxydase	
	• Amyloglucosidase	
	• Sorbitol deshydrogénase	
	Citrate de zinc	0,2%
	Bicarbonate de calcium	0,1%
10	Xylitol	15%
	Sorbitol	50%
	Diméthicone	0,5%
	Silice colloïdale	1%
	Conservateur/antiseptique	0,5%
15	Saccharinate de Na	0,2%
	Arôme de menthe	1%
	Eau	QSP 100%

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée par le fait

20	que la composition est sous forme de dentifrice, solide (pâtes, tablettes, chewing-gum, comprimés), de gel semi-liquide ou sous forme liquide nébulisée ou bain de bouche pour l'hygiène bucco dentaire est la suivante :	
	Système enzymatique	1,5%

25	• Invertase	
	• Glucose oxydase	
	• Amyloglucosidase	
	• Sorbitol	50%
	Citrate de zinc	0,2%
30	Bicarbonate de calcium	0,1%
	Xylitol	15%
	Fluorure	< 0,1%
	Diméthicone	0,5%

Silice collodale	1%
Conserveur/antiseptique	0,5%
Saccharinate de Na	0,2%
Arôme de menthe	1%
5 Eau	QSP 100%